

## INTRODUCCIÓ

### Mecanismes que generen tolerància

- ### Trencament de la tolerància en cèl·lules T

### Altres causes de l'autoimmunitat

## OBJECTIUS

-Finalment descriure altres mecanismes principals que donen lloc a aquesta malaltia relacionats amb Th1 i Th17.

### Lesions MS

**RESULTAT → DESMIELINITZACIÓ DEL L'AXÓ**

### Síntomas MS

**Diferències entre axons mielinitzats i desmielinitzats en tall transversal d'axons de medul·la espinal de gat.** A la imatge de l'esquerra s'observen axons normals mielinitzats, on la membrana de l'oligodendrocit (beina de mielina) és gruixuda, compacta i altament organitzada. A la imatge de la dreta s'observen axons desmielinitzats, on la beina de mielina és molt més fina, més laxa i més desorganitzada.<sup>1</sup>

**No m'elinton** → proteïnes de xoc tèrmic (HSP), proteïna S100 fixadora de calci dels astròcits, claudina (proteïna d'unions estretes), alguns antigens endotelials de la barrera hemato-encefàlica (BBB) i factors nuclears.

En la MS s'han identificat 4 cursos clínics d'evolució:

- |   |      |
|---|------|
|  | RRMS |
|  | SPMS |
|  | PPMS |
|  | PRMS |

**Recor de les fases de la MS:** les DC presenten autoantigens mielítics a la *naïve*. Aquestes es diferencien i passen a la sang. Un cop poden travessar BBB a causa de la seva desregulació, les cèl·lules T són re-activades al per la microglia. Això permet més inflamació i, en conseqüència, reclutar d'altres cèl·lules immunes que, en conjunt, contribuïr a la desmielinitz i la injúria axonal<sup>3</sup>.

- 13) Entrada massiva de cèl·lules T i B i altres cèl·lules mieloides (onada 2B). ➡ 14) Migració a les zones més profundes de la matèria blanca de parènquima nerviós: **DESTRUCCIÓ MIELÍNICA**.

**Model animal extrapolable a l'estudi de la MS que pot reproduir molts dels aspectes clínics i neuropatològics de la malaltia.**

**2 mètodes per induir EAE en un animal:**

- L'EAE permet analitzar les característiques histopatològiques de la MS i entendre el desenvolupament de la cèl·lula T durant les reaccions immunes *in vivo*.

Les cèl·lules T autoreactives que han escapat dels mecanismes de tolerància arriben al CSF i són exposades a les APCs. Aquestes contenen diferents antigens provinents del CNS.

-Si la cèl·lula T no reconeix cap antigen (ja sigui propi o aliè), aquesta surt de l'espai subaracnoideu juntament amb el CSF, travessa la làmina cribosa i, a través dels conductes olfactoris aferents arriben a la mucosa nasal i drenen allà.

-Des d'aquí, les cèl·lules T utilitzen els aferents limfàtics per accedir als limfonodes cervicals profunds (DCLNs) i finalment són retornades a la sang mitjançant el conducte toràcic.

Les subpoblacions de cèl·lules T *helper* més crítiques en l'MS són les Th1 i les Th17, tot i que altres tipus de Th com les ThF i Th9, o les poblacions T- $\gamma\delta$  o Treg també intervenen en aquesta malaltia.<sup>5</sup>

### Th1

**IFN- $\gamma$**

**ThF**

Productora de IL-21 i IL-4. Donaran lloc a una resposta de tipus humoral. IL-4 conduirà a un canvi d'isotip cap a IgG1. Aquesta resposta humoral es donarà en les fases progressives de la MS.

## Th9

IL-8

### Th17

**IL-17: IL-17A i IL-17F**

-IL-17F en canvi, tindria un paper protector en la MS.

 $\mathbf{T}\text{-}\gamma\delta$ 

Productores d'IL-17 i IL-22 en resposta a IL-1 i IL-23, per tant, amplifiquen la resposta Th17. A més, inhibeixen la resposta Treg.

**Xarxa de cèl·lules i citocines que intervien en l'esclerosi múltiple.**

**Trea**

IL-22

Produïda per les NK, NKT, les Lti (*lymphoid tissue inducer cells*) i les T- $\gamma\delta$ . Impacte sobre les cèl·lules endotelials de la BBB.

**TNF**

Produïda per macròfags majoritàriament. Té propietats citotòxiques directes sobre els oligodendròcits.

**GM-CSF**

**GM-CSF** (factor estimador de colònies de granulòcits i macròfags). Secretat per les cèl·lules de la immunitat innata i per cèl·lules T activades. S'encarrega de la proliferació i diferenciació de macròfags, granulòcits i DC. Ajuda juntament amb IL-23 a diferenciar cap a Th17. Per tant, és crític per a la resposta inflammatòria.

## DISCUSSIÓ

- ✓ El procés immunopatològic de desmielinització en la MS, per tant, el podríem dividir en 3 etapes:

- 
 University of Twente  
 Enschede, The Netherlands

## BIBLIOGRAFIA

3. Richard P. Borge, Maria Bartlett Borge, and Hans Ris. *Phosphorylation Microscopic Study of Denaturation in an Experimentally Induced Lesion of Adult Cat Spinal Cord*. *J. Biophys. and Biochem. Cytochem.* 1960; 7(4): 685-714.
4. Abbas Moshayeh, Mahsa Kianizadeh. Autoantigens and autoantibodies in multiple sclerosis. *Int J Allergy Asthma Immunol* 2011; 12: 293-303.
5. J. M. Fletcher, J. S. L. K. S. Saewyc, N. Tubridy and H. G. Mills. T cell subsets in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2010; 162: 1-11.
6. Richard M. Ransohoff and Britta C. Becher. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Reviews* 2012; 12: 623-635.
7. Franziska Pettersmann, Thomas Korn. Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease. *FEBS Letters* 2010; 585: 3747-3757.
8. Aye Mye Linnet Kahe, Yuehong Yang, Michael R. Kasper. Th1 vs Th17: Are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? *Biochemistry of Biophysics Acta* 2011; 1812: 246-251.